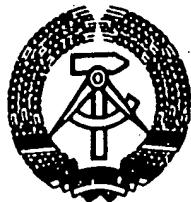


DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

DD (11) 268 114 A3

4(51) A 61 F 2/02
A 61 L 27/00
C 08 L 75/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WPA 61 F / 267 202 2	(22)	11.09.84	(45)	24.05.89
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD				
(72)	Becker, Robert, Dr. sc. nat.; Neumann, Gert, Dr. rer. nat.; Berger, Georg, Dr.-Ing.; Köhler, Steffen, Dr. sc. med., DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Implantatmaterialien				

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Implantatmaterialien für den Ersatz von Hartgewebe auf der Grundlage eines synthetischen Polymerprodukts und eines calciumphosphathaltigen Materials. Gemäß dem Ziel der Erfindung, ein gut bearbeitbares Implantatmaterial mit an das körpereigene Hartgewebe angepaßten mechanischen Eigenschaften und der Fähigkeit zur komplikationslosen biologischen Integration in das Körpermedium bereitzustellen, werden erfindungsgemäß ein Polyurethan-Zweikomponentensystem, wovon eine Komponente vorzugsweise ein NCO-terminiertes Präaddukt hergestellt, mit einem Gehalt an natürlichen Fettsäuren und/oder hoher Hydrophilie, und ein bioaktives anorganisches Material im Gewichtsverhältnis Polymer zu Mineral von 4:1 bis 1:4 ausgehärtet. Die Bioaktivität der erfindungsgemäß hergestellten Implantatmaterialien erstreckt sich insbesondere auf die Induktion der Neubildung von Hartgewebe und ermöglicht damit einen bindegewebsfreien Verbund von Implantat und Hartgewebe. Speziell in der HNO-, Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde sowie in der Orthopädie ist eine breite Anwendung des gekennzeichneten Implantatmaterials gegeben.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

BEST AVAILABLE COPY

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Implantatmaterialien für den Ersatz von Hartgewebe auf der Grundlage eines synthetischen Polymerproduktes und eines calciumphosphathaltigen bioaktiven Materials, gekennzeichnet dadurch, daß ein Polyurethan-Zweikomponentensystem mit einem Gehalt an natürlichen Fettsäuren und/oder hoher Hydrophilie mit einem bioaktiven anorganischen Material im Verhältnis der Gewichtsteile Polymer zur Mineral von 4:1 bis 1:4 zur Aushärtung gebracht wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Polyurethan-Zweikomponentensystem ein NCO-terminiertes Präaddukt und eine Polyolkomponente mit einem Gehalt bis zu 90 Gew.-% natürlichen Fettsäuren oder ein NCO-terminiertes Präaddukt mit einem Polyethylenglykol der relativen Molmasse zwischen 300 und 2000 oder ein NCO-terminiertes Präaddukt mit einer Mischung der beiden Polyole im Verhältnis ihrer Gewichtsteile 5:1 bis 1:5 zur Reaktion gebracht werden.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß als NCO-terminierte Präaddukte solche auf der Grundlage von aromatischen Diisocyanaten mit bis zu 60 Gew.-% natürlichen Fettsäuren oder solche mit bis zu 40 Gew.-% Polyethylenglykol der relativen Molmasse 300 bis 2000 zur Anwendung gelangen.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß als Polyolkomponente partielle Ester von niedermolekularen hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen mit natürlichen Fettsäuren einer Kohlenstoffkettenlänge oberhalb 14 allein oder deren homogene Mischungen mit Rizinusöl und mehrfunktionellen Hydroxylverbindungen mit einer relativ niederen Molmasse und einem Schmelzpunkt unterhalb 90°C verwendet werden.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß als natürliche Fettsäuren Rizinolesäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Dihydroxystearinsäure oder Aminosäuren eingesetzt werden.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, daß das bioaktive Material ein glaskeramisches Material vom CaO-P₂O₅-SiO₂-Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase darstellt.
7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß ein gekörntes bioaktives Material mit einer mittleren Korngröße zwischen 20 µm und 500 µm, vorzugsweise zwischen 30 µm und 200 µm, verwendet wird.
8. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß ein bioaktives Material in Faserform mit Durchmessertoleranzen zwischen 2 µm und 100 µm, vorzugsweise zwischen 4 µm und 30 µm, verwendet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Implantatmaterialien für den Ersatz von Hartgewebe durch Umsetzung von Polymervorprodukten mit einem calciumphosphathaltigen bioaktiven Material. Die Bioaktivität erstreckt sich insbesondere auf die Induktion der Neubildung von Hartgewebe und ermöglicht darmit einen bindegewebsfreien Verbund von Implantat- und körpereigenem Gewebe. Damit und durch die Möglichkeit der Anpassung der mechanischen Eigenschaften des Implantatmaterials an die des körpereigenen Hartgewebes wird eine homogene Integration des Implantatmaterials erreicht, die nach Einheilung dessen volle Funktionsfähigkeit für einen langen Zeitraum gewährleistet. Auch bei größeren Hartgewebedefekten kann das Material zur Anwendung kommen. Speziell in der HNO-, Zahnh-, Mund- und Kieferheilkunde sowie in der Orthopädie ist eine breite Anwendung des vorgeschlagenen Implantatmaterials gegeben.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Polyurethane sind als an sich gut biokompatible Polymere bekannt. Ihre Verwendung als Implantatmaterial nimmt zu, allerdings werden diese Produkte ausschließlich in Weichgewebe implantiert. Einen Überblick über die in der Medizin verwendeten Polyurethane gibt L. KRONENTHAL „Polymers in medicine and surgery“, Plenum Press, New York, 1975. Die Anwendung von elastischen Polyurethanen, auch als Weichgewebsimplantate ist ausführlich in D. J. Lyman, Int. J. Polym. Mater., 1977/5, S. 211, dargestellt. Für die Verwendung von Polyurethanen als Hartgewebssubstitute finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. So wird z. B. in J. Dent. Res. 57 (1978) 563 ein Polyetherpolyurethan als Kieferimplantat empfohlen, ohne daß jedoch auf die Anwendung eingegangen wird. Der Einsatz eines Polyurethanschaumsystems als Knochenzement wurde schon 1960 versucht, jedoch als wenig erfolgreich nicht weiter fortgesetzt. Alle genannten Polyurethan-Systeme sind füllstofffrei. In neuerer Zeit wurde die Notwendigkeit der Mineralisierung bei der Ausbildung neuen Knochengewebes als wichtig erkannt. Dabei wurde davon ausgegangen, daß für die Regeneration von Knochensubstanzen das Material Hydroxyl-Apatit notwendig ist. Diese Substanz wirkt dabei offenbar als Ansatzpunkt für den Eiweißkörper der Knochenmasse. Ausgehend von den Apatitkeimen wird also ein vollständiger Knochen aufgebaut. Dabei werden gleichzeitig auch Verbindungen zu noch

vorhandenen Knochenfraktionen hergestellt. Es war deshalb Gegenstand einer Reihe von Erfindungen, Apatit und apatitähnliche anorganische Substanzen als Implantat zur Verfügung zu stellen, so daß einerseits ausreichend Apatitkristalle zur Knochenneubildung zur Verfügung stehen, andererseits jedoch das Implantatmaterial eine hinreichende Festigkeit hat. Eine besonders geeignete Methode ist die Herstellung eines entsprechenden Glases, das unter bestimmten Temperaturbedingungen zur Kristallisation gebracht wird.

Obwohl solche Implantatmaterialien spaltfrei ohne Bindegewebe mit dem Hartgewebe verwachsen, besteht ihr großer Nachteil in den zum natürlichen Hartgewebe sehr unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften, wie Härte und Sprödigkeit, und daraus resultierenden nichtkraftschlüssigen Verbindungen, so daß bei mechanischer Belastung Eigenbruch oder Bruch der Verbindungsstelle auftritt. Die Schwierigkeiten der Ver- und Bearbeitung sind als weitere Nachteile anzusehen. Beispiele für derartige Materialien werden in der Patentschrift nach DE-OS 2326 100 angegeben.

Für die an sich naheliegende Überlegung, die oben beschriebener bioaktiver mineralischen Materialien mit synthetischen Polymeren zu kombinieren, um die aufgezeigten Nachteile dieser mineralischen Materialien zu überwinden, werden verschiedene Lösungen vorgeschlagen.

So wird beispielsweise in der DE-OS 2620907 eine Kombination aus Tricalciumphosphat und Acrylaten, Polyamiden bzw. Polyester beschrieben, die als Knochenzement eingesetzt werden kann. Die GB-PS 2031450 A beschreibt Kombinationen von Hydroxylapatit mit unterschiedlichen Polymeren zur Herstellung künstlicher Zähne. In der DE-OS 2821354 und der US-PS 4 222 128 werden Kombinationen aus Apatitmaterial und vorzugsweise Epoxidharz als Implantatmaterial beschrieben, wobei poriges gesintertes mineralisches Material mit dem Polymeren imprägniert wird. Es zeigt sich allerdings, daß derartige Produkte zwar eine verbesserte Schlagzähigkeit aufweisen, aber nur eine unvollkommene Verbindung mit den Knochen eingehen oder nahezu vollständig durch Bindegewebe abgekapselt werden.

Ohne Angabe von Beispielen werden u. a. auch ohne nähere Kennzeichnung Polyurethane als Imprägniermittel beansprucht. Wie in den Beispielen der vorliegenden Schriften belegt wird, zeigt aber die Praxis, daß eine Reihe von an sich biokompatiblen Polyurethanen zwar in analoger Weise die Schlagzähigkeit verbessern, jedoch wie andere Polymere nur einen geringen Knochenkontaktgrad zulassen.

Die nur mäßige Verbindung zum Knochen wird in den Patentschriften DE-OS 2821354 bzw. GB-PS 2031450 A sogar noch als Vorteil herausgestellt.

In der DE-OS 27 42 128 wird ein Knochenersatzmaterial beansprucht, das aus einer Kombination eines leicht resorbierbaren Polymers mit Calciumphosphaten besteht. Die Nachteile dieser technischen Lösung sind darin zu sehen, daß die maximale Füllstoffmenge auf 23% des Implantatmaterials beschränkt ist und damit nur ungenügende Festigkeiten erreichbar sind, und daß als Füllstoff ausschließlich Salze Verwendung finden, die bekanntermaßen wesentlich geringere Eigenfestigkeiten besitzen als z. B. die beschriebenen bioaktiven Glaskeramiken. Ein weiterer Nachteil ist, daß ausschließlich Partikel der Größe von 1 bis 20 µm Verwendung finden, die bei der angestrebten Resorbierbarkeit des Polymers zwangsläufig freigesetzt werden und durch Makrophagen separiert werden, was bei größeren Partikeln bekanntlich nicht der Fall ist.

Schließlich beschreibt die US-PS 3 443 261 die Bildung von knochenähnlichen Strukturen aus Collagen und Hydroxylapatit. Ein derartiges Material besitzt allerdings eine äußerst geringe Eigenfestigkeit und ist — bedingt durch den Preis von hochgereinigten Collagen — auch sehr teuer. Weiterhin zeigt sich, daß die Herstellung vorgefertigter Implantate nicht möglich ist.

Der gravierende Nachteil aller dieser bekannten technischen Lösungen besteht darin, daß ein Knochenkontakt nur an den Stellen auftritt, an denen sich bioaktive mineralische Substanzen an der Oberfläche befinden, so daß die Erfüllung der Forderung nach durchgehendem Knochenkontakt nach dem geschilderten Stand der Technik ein noch ungelöstes Problem darstellt (J. Biomed. Mat. Res. 13 [1979] 89-99).

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, ein bioaktives Implantatmaterial zur Verfügung zu stellen, daß sich durch optimale Bearbeitbarkeit, dem körpereigenen Hartgewebe angepaßte mechanische Eigenschaften und die Fähigkeit einer komplikationslosen biologischen Integration in das Körpermedium auszeichnet, wodurch ein spaltfreies Anwachsen des Implantats ohne Bindegewebeinkapselung gewährleistet und gleichzeitig eine mechanische Schädigung des gewünschten Hartgewebes sowie eine gesteigerte Bruchanfälligkeit des Implantats selbst bzw. im Bereich der Verbindungsstelle durch einen an das gesunde Hartgewebe angepaßten Modul verhindert wird.

Überlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel wird erreicht durch ein Verfahren zur Herstellung von bioaktiven Implantatmaterialien für den Einsatz von Hartgewebe auf der Grundlage eines synthetischen Polymerproduktes und eines calciumphosphathaltigen bioaktiven Materials, indem erfindungsgemäß ein Polyurethan-Zweikomponentensystem mit einem Gehalt an natürlichen Fettsäuren und/oder hoher Hydronolie mit einem bioaktiven anorganischen Material im Verhältnis der Gewichtsteile Polymer zu Mineral von 4:1 bis 1:4 zur Aushärtung gebracht wird. Vorteilhaft werden als Polyurethan-Zweikomponentensysteme entweder ein NCO-terminiertes Präaddukt und eine Polyolkomponente mit einem Gehalt bis zu 90 Gew.-% natürlichen Fettsäuren oder ein NCO-terminiertes Präaddukt mit einem Polyethylenglykol der relativen Molmasse zwischen 300 und 2000 miteinander zur Reaktion gebracht. Des weiteren besteht aber auch die Möglichkeit, ein NCO-terminiertes Präaddukt mit einer Mischung der beiden vorstehend genannten Polyole im Verhältnis ihrer Gewichtsteile von 5:1 bis 1:5 miteinander reagieren zu lassen.

Als NCO-terminiertes Präaddukt kommen bevorzugt die Umlsetzungsprodukte auf der Grundlage von aromatischen Diisocyanaten, wie Toluylendiisocyanat und Diphenylmethandiisocyanat, mit bis zu 60 Gew.-% natürlichen Fettsäuren oder solche mit bis zu 40 Gew.-% Polyethylenglykol der relativen Molmasse 300 bis 2000 in Betracht.

Besonders geeignete Polyolkomponenten für die erfindungsgemäße Umlsetzung sind die partiellen Ester von niedermolekularen hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen, wie niedere Glykole, Hexantriol, Trimethylolpropan, Glycerol u. a., mit natürlichen Fettsäuren einer Kohlenstoffkettenlänge oberhalb 14, bevorzugt mit einer Kettenlänge zwischen 16 und 18 Kohlenstoffatomen,

beziehungsweise homogene Mischungen dieser partiellen Ester mit Rizinusöl und mehrfunktionellen Hydroxylverbindungen mit einer relativ niederen Molmasse und einem Schmelzpunkt unterhalb 50°C, vorzugsweise niedere Polyole, aber auch OH-terminierte Ester dieser Polyole mit Carbonsäuren mit einer Kohlenstoffkettenlänge unterhalb 10. Als Beispiele hierfür seien Diethylenglykol, Dipropylenglykol, Butandiol-1,4 sowie deren partielle Ester mit niederen aliphatischen oder aromatischen, Mono- bzw. Dicarbonsäuren genannt.

Typische Vertreter aus der Gruppe der natürlichen Fettsäuren sind Rizinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Dihydroxystearinsäure und Aminosäuren.

Als bioaktive Materialien im Sinne der Erfindung sind solche mineralischen Produkte zu verstehen, die wegen ihres großen Gehalts an Calcium und Phosphat Bioaktivität aufweisen. Als vorteilhaft haben sich insbesondere solche Produkte erwiesen, die aus einer fraktionierten bioaktiven Glaskeramik vom CaO-P₂O₅-SiO₂-Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase bestehen. Die Partikelgröße der mineralischen Materialien liegt bei einer Korngröße zwischen 20 µm und 500 µm, vorteilhafterweise zwischen 30 µm und 200 µm, und im Falle von bioaktiven Fasern beziehungsweise von bioaktiver Seide bei Faserdurchmessern zwischen 2 µm und 100 µm, insbesondere aber bei Durchmessern in den Grenzen von 4 µm und 30 µm.

Die hergestellten Implantatmaterialien haben sich als gut verarbeitbar und hoch bioaktiv erwiesen. Je nach dem Anteil der einzelnen gekennzeichneten Komponenten lassen sich die mechanischen Eigenschaften der resultierenden Kombinationen in dem weiten Bereich zwischen den Polymer-eigenschaften einerseits und den Mineral-eigenschaften andererseits einstellen und so an den jeweils geforderten Modul der Implantatumgebung anpassen. Beispielsweise ist es möglich, den E-Modul von 1 · 10⁷ bis 60 · 10⁷ N/mm² zu variieren und diesen so den durchschnittlichen Werten von Knorpel und Knochen problemlos anzupassen. Die Bearbeitbarkeit der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Implantatmaterialien entspricht etwa der an sich als gut zu bezeichnenden Bearbeitbarkeit von Polyurethanwerkstoffen. Sie wird bei niedrigen mineralischen Anteilen durch diesen Anteil kaum gemindert und ist bei hohen mineralischen Anteilen durch den auch nur geringen Polymeranteil gegenüber der Verarbeitbarkeit reiner mineralischer Produkte deutlich verbessert.

Die Herstellung der bioaktiven Implantatmaterialien gemäß der Erfindung erfolgt in der Regel durch Vermischen eines oder beider Teile des Polyurethan-Zweikomponentensystems mit dem mineralischen Anteil und nachfolgende Härtung des Gesamtsystems nach den Regeln der Polyurethanchemie. Für die unterschiedlichen Formen von Implantaten sind günstigenfalls auch entsprechende Gießformen einzusetzen. Daneben ist auch die Fertigung von Halbzeugen und die nachfolgende mechanische Bearbeitung der Rohlinge möglich, so daß die Zahl unterschiedlicher Formen für verschiedene praktische Größen auf einen geringen Umfang begrenzt werden kann.

Der gravierende Vorteil der erfindungsgemäß hergestellten Implantatmaterialien ist: ihre überraschend festzustellende synergistisch gesteigerte Biokompatibilität. Die aufgefundenen Materialien zeigen bei der Einbettung in Knochengewebe keine Bindegewebseinkapselung, wie sie im allgemeinen bei üblichen Verbunden beobachtet wird, sondern verwachsen innerhalb kurzer Zeit spaltfrei mit dem gesunden Hartgewebe. Der Knochenkontaktgrad liegt dabei weiter über dem, der der Fläche der freiliegenden mineralischen Substanzen entspricht, und erreicht in der Regel die bei reinen bioaktiven Stoffen beobachteten Werte. Überraschend wird sogar schon durch bioaktiven Materialien zu beobachtende spaltfreie Einwachsen in die Implantatumgebung deutlich beschleunigt. Umgekehrt zeigen Polyurethane mit geringen Anteilen bioaktiver anorganischer Materialien eine deutlich gesteigerte Gewebefreundlichkeit, die sich durch zunehmende Mineralisierung des Polyurethans offenbart und damit zu einer Erhöhung der Haftfestigkeit am Knochen führt.

Obwohl Polyurethane als an sich gut biokompatibel gelten, sind nicht alle Polyurethansysteme für die Gewinnung der erfindungsgemäß hergestellten Implantatmaterialien geeignet. Es hat sich gezeigt, daß der wichtige Effekt des spaltfreien Anwachsens besonders bei den Polyurethanen in Erscheinung tritt, die entweder natürliche Fettsäuren enthalten oder durch eine besonders hohe Hydrophilie gekennzeichnet sind, was im letzteren Falle beispielsweise durch einen großen Anteil an Polyethylenglykolsegmenten im Polymeren hervorgerufen wird. Demgegenüber tritt bei anderen Polyurethanen im allgemeinen kein homogenes Einwachsen einer entsprechenden Polymer-Mineral-Kombination auf, sondern es ist häufig eine Bindegewebseinkapselung zu beobachten. Es versteht sich, daß die verwendeten Polyurethansysteme für die Gewinnung der Implantatmaterialien den üblichen Bedingungen medizinischer Reinheit entsprechen müssen.

Für die Anwendung des aufgezeigten Implantatmaterials bei pathologischen Veränderungen des Hartgewebes ergibt sich als zusätzliche Möglichkeit, das erfindungsgemäß hergestellte Material durch Zugabe von entsprechend wirksamen Pharmaka zusätzlich zu erweitern. Gegenüber bekannten Verfahren, z.B. bei der Behandlung von Osteomyelitis, kann so das therapeutische System vorteilhaft im Hartgewebe verbleiben.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

40g eines nach einer üblichen Technologie hergestellten bioaktiven glaskeramischen Materials vom CaO-P₂O₅-SiO₂-Typ mit Apatit- und Wollastonit-Kristallphase einer mittleren Korngröße von 80 bis 120 µm werden mit 40 µm eines aus Rizinusöl und Telylendiisocyanat hergestellten Präadduktes (NCO-Äquivalentgewicht 280) und 20g eines durch teilweise Umesterung von Rizinusöl mit Trimethylolpropan hergestellten Polyols (OH-Zahl 400) zu einem füllstoffhaltigen Polyurethangießharz innig vermischt. Die resultierende gießfähige Mischung wird in Formen bei 40°C gehärtet. Die nach 48 Stunden ausgeschmittenen Prüfkörper der Abmessung 5 × 5 × 5 mm werden unter sterilen Bedingungen in die Tibia von Minischweinen implantiert. Nach einer Liegedauer von 8 Monaten ist an den Prüfkörpern eine Zone des unmittelbaren Knochenimplantatverbundes (Knochenkontaktgrad) zwischen 85 und 100% festzustellen.

Beispiel 2 — Vergleichsbeispiel

40g des in Beispiel 1 beschriebenen bioaktiven glaskeramischen Materials werden mit 60g eines für handelsübliche Knochenzemente verwendeten Polymers auf Basis Methylmethacrylat innig vermischt. Nach dem Vermischen wird die breiartige Substanz in Formen bei Raumtemperatur ausgehärtet. Die nach 24 Stunden ausgearbeiteten Prüfkörper der Größen 5 × 5 × 5 mm werden unter sterilen Bedingungen analog Beispiel 1 implantiert. Nach einer Liegedauer von 8 Monaten läßt sich am präparierten Knochen durch ESMA-Untersuchungen eine Zone des Knochenimplantatverbundes von lediglich 10% feststellen.

German Democratic Republic

(12) State-Enterprise Patent

Granted pursuant to § 18 para. 2 Patent Act

PATENT GRANT NOTICE

(19) DD (11) 268 114 A3

4(51) A 61 F 2/02

A 61 L 27/00

C 08 L 75/04

INVENTIONS AND PATENT OFFICE

(21) WP A 61 f / 267 202 2

(22) September 11, 1984

(45) May 24, 1989

(71) Academy of Sciences of the DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Dr. Robert Becker; Dr. Gert Neumann; Dr. Georg Berger, Eng.; Dr. Steffen Köhler

(54) Method for the production of bioactive implant materials

(57) The invention concerns a method for the production of bioactive implant materials to replace hard tissue on the basis of a synthetic polymer product and a calcium/phosphate-containing material. According to the purpose of the invention, which is to provide an easily processable implant material with mechanical properties adapted to the hard tissues of the body and the ability to smoothly integrate biologically with the body medium, a polyurethane two-component system according to the invention, one component of which is preferably an NCO-terminated preparation, is tempered with a content of natural fatty acids and/or high wettability, and a bioactive inorganic material in the weight ratio for polymer to mineral of 4:1 to 1:4. The bioactivity of the implant materials manufactured according to the invention extends in particular to inducing the new formation of hard tissues and facilitates thereby a bonding of implant and hard tissue that is free of connective tissue. There is the potential of a wide use of the indicated implant material, especially in throat, nose and ear medicine as well as dental, oral and maxillar medicine and orthopedics.

Patent Claims:

1. Method for the production of bioactive implant materials for replacing hard tissues on the basis of a synthetic polymer product and a calcium/phosphate-containing bioactive material, characterized by the fact that a polyurethane two-component system with a content of natural fatty acids and/or high wettability is tempered with a bioactive inorganic material in the weight ratio for polymer to mineral of 4:1 to 1:4.
2. Method according to Claim 1, characterized by the fact that an NCO-terminated preparation and a polyol component with a content of up to 90 % by weight in natural fatty acids or an NCO-terminated preparation with a polyethylene glycol of a relative molar mass between 300 and 2,000 or an NCO-terminated preparation with a mixture of the two polyols are reacted as the polyurethane two-component system at the ratio of their weight portions 5:1 to 1:5.
3. Method according to Claims 1 and 2, characterized by the fact that preparations on the basis of aromatic diisocyanates with up to 60 % by weight in natural fatty acids or preparations with up to 40% by weight in polyethylene glycol of the relative molar mass 300 to 2,000 are used as NCO-terminated preparations.
4. Method according to Claims 1 to 3, characterized by the fact that partial esters of low-molecular hydroxyl group-containing compounds with natural fatty acids of a carbon chain length of above 14 alone, or their homogeneous mixtures with castor oil and multi-functional hydroxyl compounds with a relatively low molar mass and a melting point below 90°C are used as polyol components.
5. Method according to Claims 1 to 4, characterized by the fact that ricinoleic acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, dihydroxy stearic acid or amino acids are used as natural fatty acids.
6. Method according to Claims 1 to 5, characterized by the fact that the bioactive material is a glass ceramic material of the type CaO-P₂O₅-SiO₂ with apatite and wollastonite crystal phases.
7. Method according to Claims 1 to 6, characterized by the fact that a bioactive material with a medium grain size between 20 µm and 500 µm, preferably between 30 µm and 200 µm, is used.

8. Method according to Claims 1 to 6, characterized by the fact that a bioactive material in fiber form with a diameter tolerance between 2 μm and 100 μm , preferably between 4 μm and 30 μm , is used.

Areas of application of the invention

The invention concerns a method for the production of bioactive implant materials to replace hard tissues by reacting polymer products with a calcium/phosphate-containing bioactive material. The bioactivity extends in particular to inducing the new formation of hard tissues and facilitates thereby a bonding of implant and body tissue that is free of connective tissue. With that, and the option to adapt the mechanical properties of the implant material to the body's own hard tissue, a homogeneous integration of the implant material is achieved that ensures full functionality for a long time after the healing is complete. The material may be used also for more serious hard tissue defects. There is the potential of a wide use of the proposed implant material, in particular in throat, nose and ear medicine as well as in dental, oral and maxillar medicine and in orthopedics.

Characteristics of the current state of the art

Polyurethanes as such are known to be very biocompatible polymers. Their use as implant materials is on the rise, however, these products are implanted exclusively in soft tissues. An overview of the polyurethanes used in medical science is given by L. KRONENTHAL "Polymers in medicine and surgery", Plenum Press, New York, 1975. The use of elastic polyurethanes, also as soft tissue implants, is shown in detail in D.J. Lyman, Int. J. Polym. Mater., 1977/5, page 211. Only few mentions are made in the literature on the use of polyurethanes as hard tissue substitutes. For example, J. Dent. Res. 57 (1978) 583 recommends a polyether polyurethane as maxillar implant, without however elaborating on the use. The use of a polyurethane foam system as bone cement was attempted already in 1960, but was not continued for lack of success. All mentioned polyurethane systems are filler-free. More recently the need of mineralization when forming new bone tissue was recognized as being important. It was assumed that the material hydroxyl apatite was necessary for the regeneration

of bone substance. This substance obviously has the effect of serving as the attachment point for the protein of the bone mass. A complete bone is therefore built up starting from the apatite nuclei. In the process and simultaneously connections to the existing bone fragments are also established. A number of inventions thus had the purpose to use apatite or apatite-like inorganic substances as implants so that, on the one hand, sufficient apatite nuclei would be available for new bone formation and, on the other hand, the implant would have sufficient strength. A particularly suitable method is the production of a glass that is brought to crystallization under certain temperature conditions.

Although such implant materials fuse seamless with the hard tissue without connective tissue, their big disadvantage is in their great range of mechanical properties with regard to the natural hard tissue, such as hardness and brittleness, and the resulting weak bonding properties, leading to internal fractures or fractures at the bonding point with mechanical pressure. The processing difficulties are a further disadvantage. Examples of such materials are indicated in the patent grant notice DE-OS 2326 100.

Various solutions have been suggested for the obvious thought to combine the above-mentioned bioactive mineral materials with synthetic polymers in order to overcome the indicated disadvantages of these mineral materials.

For example, DE-OS 2620907 describes a combination of tricalcium phosphate and acrylates, polyamides or polyesters that can be used as bone cement. GB-PS 2031 450 A describes combinations of hydroxyl apatite with various polymers for manufacturing artificial teeth. DE-OS 2821354 and US-PS 4222 128 describes combinations of apatite material and preferably epoxy resin as implant material, whereby a porous sintered mineral material is impregnated with the polymers. However, it has been proven that such products, while they have improved resistance to punches, form only an incomplete bond with the bone or are encapsulated almost completely by connective tissue.

Without giving examples, polyurethanes are claimed as impregnation agents, often also without any indication of details. As is shown by the example of the above-mentioned patents, in practical terms a number of per se biocompatible polyurethanes, while they do improve the resistance to punches accordingly, permit only a minor degree of bone contact, as is true for other polyurethanes.

The mediocre bonding to bone is even mentioned as an advantage in patent DE-OS 2821 354 and GB-PS 2031 450A.

DE-OS 2742 128 claims a bone replacement material consisting of an easily reabsorbable polymer with calcium phosphates. The disadvantage of this technical solution lies in the fact that the maximum filler level is limited to 23% of the implant material, which does not give enough strength, and that only salts are used as filler which, as is known, have substantially less strength of their own than e.g. the described bioactive glass ceramics. Another disadvantage is that only particles sizes from 1 to 20 μm are used which are necessarily released with the desired reabsorbability of the polymer and are separated by macrophages, which, as is known, is not the case with larger particles.

Finally US-PS 3443261 describes the formation of bone-like structures of collagen and hydroxyl apatite. Such a material, however, has a very small strength of its own and is – due to the price of highly pure collagen – also very expensive. It also turns out that the production of prefabricated implants is not possible.

The most serious disadvantage of all these known technical solutions is that a bone contact occurs only at the spots where bioactive mineral substances are at the surface, which makes meeting the demand for continuous bone contact an as yet unsolved problem according to the described state of the art (J. Biomed. Mat. Res. 13 [1979] 89-99).

Purpose of the invention

The purpose of the invention is to provide a bioactive implant material that is characterized by optimal processability, mechanical properties adapted to the body's own hard tissue and the ability to biologically integrate smoothly into the body medium, guaranteeing a seamless fusion of the implant without encapsulation of connective tissue and at the same time preventing mechanical damage to the desired hard tissue as well as the greater propensity to fracture of the implant itself or at the bonding point through a module adapted to the healthy hard tissue.

Explanation of the essence of the invention

The purpose is achieved by a method for the production of bioactive implant materials for the use of hard tissues on the basis of a synthetic polymer product and a calcium/phosphate-containing bioactive material in which a polyurethane two-component system according to the invention having a content of natural fatty acids and/or high wettability is tempered with a bioactive inorganic material in the weight ratio from polymer to mineral of 4:1 to 1:4. Preferably, either an NCO-terminated preparation and a polyol component with a content of up to 90 % by weight of natural fatty acids or an NCO-terminated preparation with a polyethylene glycol of the relative molar mass between 300 and 2,000 are reacted with each other as the polyurethane two-component system. There is also the option to react an NCO-terminated preparation with a mixture of the two above-mentioned polyols at the ratio of their weight portions 5:1 to 1:5. Preferably the reaction products on the basis of aromatic diisocyanates such as toluylene diisocyanate and diphenyl methane diisocyanate with up to 60% by weight in natural fatty acids or those with up to 40% by weight in polyethylene glycol of the relative molar mass 300 to 2,000 are used as NCO-terminated preparations.

Particularly suitable polyol components for the reaction according to the invention are the partial esters of low-molecular hydroxyl group-containing compounds such as low glycols, hexantriol, trimethylol propane, glycerol etc., with natural fatty acids of a carbon chain length above 14, preferably with a carbon chain length between 16 and 18 carbon atoms or homogeneous mixtures of these partial esters with castor oil and multi-functional hydroxyl compounds with a relatively low molar mass and a melting point below 90°C, preferably low polyols but also OH-terminated esters of these polyols with carbonic acid having a carbon chain length below 10. Examples are diethylene glycol, dipropylene glycol, butandiol-1,4 and their partial esters with low aliphatic or aromatic mono or dicarbon acid.

Typical representatives of the group of natural fatty acids are castor oil, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, dihydrostearic acid and amino acids.

Bioactive materials in the sense of the invention are the mineral products exhibiting bioactivity because of their large content in calcium and phosphate. Very advantageous are products that consist of fractionated bioactive glass ceramics of the type $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ with apatite and wollastonite crystal phases. The particle grain size of the mineral materials lies between 20 μm

and 500 μm , preferably between 30 μm and 200 μm , and in the case of bioactive fibers or bioactive silk with fiber diameters between 2 μm and 100 μm , but in particular with diameters within the range of 4 μm and 30 μm .

The implant materials produced have proven to be easy to process and highly bioactive. Depending on the proportion of the individually marked components, the mechanical properties of the resulting combinations fall into the wide range between polymer properties on the one hand and the mineral properties on the other and thus can be adapted to the specifically required module of the implant environment. For example it is possible to vary the E-module from $1 - 10^3$ to $60 - 10^3 \text{ N/mm}^2$ and thus to adapt the latter to the average values of cartilage and bone without a problem. The processability of the implant materials produced with the method according to the invention can be compared to the processability of polyurethane materials, which is generally considered as being good. In case of a low mineral ratio it is scarcely diminished thereby, and in case of a high mineral ratio it represents a noticeable improvement compared to the processability of purely mineral products because of its polymer portion, even if it is small.

The production of bioactive implant materials according to the invention is normally based on mixing one or both parts of the polyurethane two-component system with the mineral portion and subsequently tempering the total system according to the rules of the polyurethane chemistry. It is also advantageous to use casting molds for the various shapes. Aside from that, the production of semi-finished materials and the subsequent processing of the blanks is also possible, limiting thus the number of different molds to the few practical sizes.

The overriding advantage of the implant materials produced according to the invention is their surprising synergistically increased biocompatibility. The materials of the invention show no encapsulation of connective tissue when embedded in the bone tissue as is normally seen in the commonly used bonds; instead they seamlessly fuse with the healthy hard tissue within a short period. The degree of bone contact also remains much higher than that corresponding to the area of the exposed mineral substances and normally achieves the values seen in purely bioactive materials. Surprisingly, even the seamless fusion into the implant environment that is seen with bioactive materials is noticeably accelerated. Conversely, polyurethanes with a small proportion of bioactive inorganic materials are much more tissue-friendly as shown by the increasing mineralization of the polyurethane and thus bring about increased adhesive strength to the bone.

Even though polyurethanes as such are considered quite biocompatible, not all polyurethane systems are suitable for manufacturing the implant materials according to the invention. It has been shown that the important seamless fusion effect is evident above all in polyurethanes that either contain natural fatty acids or that are characterized by very high wettability, which in the latter case is caused for example by a large proportion of polyethylene glycol segments in polymers. On the other hand, other polyurethanes generally do not show a homogenous fusion of the corresponding polymer-mineral combination, and frequently a connective tissue encapsulation can be observed. It is obvious that the polyurethane systems used in the manufacture of implant materials must meet the normal requirements of medical cleanliness. When using the indicated implant materials, there is, in case of pathological changes of the hard tissue, the additional possibility to expand the material produced according to the invention by adding the respective effective pharmaceuticals. Compared to other known methods, the therapeutic system can preferably remain in the hard tissue, e.g. in the treatment of osteomyelitis.

Examples of embodiment

Example 1

40 g of a bioactive glass ceramic material of the type CaO-P₂O₅-SiO₂ with a apatite and wollastonite crystal phase with a medium grain size between 80 and 120 µm produced according to traditional techniques is mixed thoroughly with 40 µm of a preparation (NCO equivalency weight 280) manufactured with castor oil and toluylene diisocyanate and 20 µm of a polyol produced by a partial reaction of castor oil with trimethylolpropane (OH number 400) to form a filler-containing polyurethane casting resin. The resulting pourable mix is tempered at 40 °C. The test bodies with the dimension 5x5x5 mm cut out after 48 hours are implanted under sterile conditions into the tibia of piglets. After a period of 8 months the test bodies show a zone of direct bone implant bonding (degree of bone contact) between 85 and 100%.

Example 2 – Comparison example

40 g of the bioactive glass ceramic material described in Example 1 is mixed thoroughly with 60 g polymers based on methylmethacrylate used for commercially available bone cements. After mixing the dough-like substance is tempered in forms at room temperature. The test bodies of the

dimension 5x5x5 mm cut out after 24 hours are implanted under sterile conditions analogous to Example 1. After a period of 8 months ESMA tests show a zone of direct bone implant bonding in the prepared bone of only 10%.